

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194194

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/14	E	7329-4C		
45/06		8415-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 3 頁)

(21)出願番号	特願平4-27170	(71)出願人	000004503 ユニチカ株式会社 兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地
(22)出願日	平成4年(1992)1月17日	(72)発明者	植村 康一 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内
		(72)発明者	阪本 泉 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内
		(72)発明者	江口 昌弘 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内

(54)【発明の名称】 凍結乾燥品の製造方法

(57)【要約】

【構成】 2種類以上の生理活性物質を同一容器内に含有する凍結乾燥品の製造において、先ず1種の生理活性物質を含む溶液を充填した後、一旦凍結し、その凍結物質が融けない状態でさらに上部より別の生理活性物質を含む溶液を充填した後、凍結乾燥処理に付する。

【効果】 反応しやすい2種類以上の生理活性物質を同一容器内に凍結乾燥品として失活させることなく調製することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 同一容器内に複数種類の生理活性物質を含有する凍結乾燥品の製造方法において、(a) 一種類の生理活性物質を含有する溶液を、容器に充填した後凍結し、(b) 他の種類の生理活性物質を含有する溶液を、前工程で得られた凍結品を解凍させることなく上記容器に充填して凍結する工程を、他の生理活性物質の種類ごとに行い、次いで(c) 凍結乾燥処理を行うことを特徴とする凍結乾燥品の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、2種類以上の生理活性物質を、同一容器内に含有する凍結乾燥品の製造方法に関するものである。さらに詳しくは、食料品、医薬品、化粧品等の分野に広く用いられる生理活性物質を、同一容器内に2種類以上含有するにあたり、それぞれの生理活性物質の効果を損なうことなく製造を行うに好適な製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】従来、凍結乾燥品の製造に用いられる方法としては、容器へ直接溶液を充填後凍結乾燥する方法または凍結乾燥した後固形状態で充填する方法等が知られている。特に溶液状態での接触が好ましくない2種類以上の生理活性物質を必要とする場合は、別々に作った凍結乾燥品を同一容器内に固形状態で再充填するか、別個の容器に入れ使用直前に混合する方法が一般的である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかるに、上記のような従来法では、同一容器内に2種類以上の生理活性物質を含有する場合、必要な生理活性物質が溶液状態で接触することにより好ましくない現象、例えば使用時に必要な反応が製造時もしくは保存時に起こったり、失活や沈澱、着色等の配合変化を起こす可能性があった。また、それぞれの生理活性物質を別々に凍結乾燥したものを同一容器内に固形状態で再充填する方法は、繁雑であり、特に無菌状態であることを必要とするものについては好適ではなかった。

【0004】本発明は、同一容器内に2種類以上の生理活性物質を含有するにあたり、これら生理活性物質の効果を損なうことなく製造を行うに好適な製造方法を提供することを目的としたものである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記のような課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、それぞれの生理活性物質を同一容器内で別個に凍結した後凍結乾燥することにより、2種類以上の生理活性物質を同一容器内に含有した凍結乾燥品を好適に製造できることを見だし本発明に到達した。

【0006】すなわち、本発明は、同一容器内に複数種

類の生理活性物質を含有する凍結乾燥品の製造方法において、(a) 一種類の生理活性物質を含有する溶液を、容器に充填した後凍結し、(b) 他の種類の生理活性物質を含有する溶液を、前工程で得られた凍結品を解凍させることなく上記容器に充填して凍結する工程を、他の生理活性物質の種類ごとに行い、次いで(c) 凍結乾燥処理を行うことを特徴とする凍結乾燥品の製造方法を要旨とするものである。

【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の製造方法においては、まず、一種類の生理活性物質を含有する溶液を容器に充填して凍結する。次いで、この容器に前工程で得られた凍結品を解凍することなく他の一種類の生理活性物質を充填して凍結するが、この工程は他の生理活性物質の種類数だけ行う。次いで、容器内に形成された複数の凍結品をまとめて凍結乾燥する。

【0008】本発明の製造方法において、用いられる生理活性物質としては、特段に限定されるものではないが、具体的には、全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤等の中枢神経系用薬、局所麻酔薬、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、鎮痙剤等の末梢神経用薬、抗ヒスタミン剤等のアレルギー用薬、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管補強剤、血管収縮剤、血管拡張剤、動脈降下用剤等の循環器管用薬、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤等の呼吸器管用薬、口腔用剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤、利胆剤、整腸剤等の消化器管用薬、脳下垂体ホルモン剤、唾液線ホルモン剤、甲状腺・副甲状腺ホルモン剤、蛋白同化ステロイド剤、副腎ホルモン剤、男性ホルモン剤、卵胞・黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤等の各種ホルモン剤、尿路消毒剤、子宮収縮剤、泌尿生殖器管用剤、痔疾患剤等の泌尿生殖器官及び肛門用薬、消毒薬、創傷保護剤等の外皮用薬、各種ビタミン剤、ミネラル剤、滋養強壮変質剤、血液代用剤、止血剤、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤、抗生物質製剤、化学療法剤、ワクチン、血液製剤類等の生物学的製剤、眼疾患剤、耳鼻咽喉疾患剤、歯疾患剤、診断用薬、公衆衛生用薬、各種フェロモン、麻薬等の医薬品の他、農薬、化粧品、酵素、ホルモン、オートコイド等が掲げられ、特に本発明に好適なものとしては、溶液中で接触することによって何等かの反応が進行する2種類以上の物質があげられる。そのようなものとしては、酵素と基質、抗体と抗原等の他、混合することによって活性化もしくは失活や沈澱、着色等の配合変化を起こす種々の物質があげられるが、トロンビンと血液凝固第XII因子の組み合わせにおいて最も好適である。

【0009】本発明における生理活性物質を含む溶液としては、生理活性物質の他に、その生理活性物質と反応しない他の物質を含んでもよい。そのようなものとしては特に限定するものではないが、生理的食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等の各種緩衝液があげられ、さらには、蛋白、アミノ酸、糖、脂質等を含むことも可能

である。

【0010】本発明における凍結する工程の温度、時間については特に限定しないが、水溶液の場合-30℃以下、5分以上が望ましい。また、減圧乾燥直前の凍結は試料の中心部まで完全に凍結していることが望ましい。

【0011】本発明における凍結乾燥処理の操作は、従来に行われている周知の方法により行うことができる。

#### 【0012】

【実施例】次に、本発明を実施例によって具体的に説明する。

#### 実施例1

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）10,000単位を蒸留水1.75mlに溶解した後、5ml注射用シリンジに充填した。-30℃で30分間凍結した後、その上に、血液凝固第XIII因子〔フィブログアミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕500単位を蒸留水で溶解した溶液1.75mlをさらに充填し、再び-30℃で30分間凍結した後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、それぞれの活性は保たれていた。

#### 【0013】実施例2

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）10,000単位を蒸留水1.75mlに溶解した後、5ml注射用シリンジに充填した。-80℃で5分間凍結した後、その上に、血液凝固第XIII因子〔フィブログアミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕500単位を蒸留水で溶解した溶液1.75mlをさらに充填し、再び-80℃で5分間凍結した後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、それぞれの活性は保たれていた。

#### 【0014】比較例1

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）10,000単位と血液凝固第XIII因子〔フィブログアミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕500単位を蒸留水3.5mlに溶解した後、5ml注射用シリンジに充填し、-30℃で30分間凍結した後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、トロンビンの活性は保たれていたが血液凝固第XIII因子はほとんど失活していた。

#### 【0015】実施例3

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）166.7単位および吸収性粉末ゼラチン〔ゼルフォーム（商標名）：日本アップジョン製〕150mgを蒸留水1.75mlに混合した後5ml注射用シリンジに充填した。-30℃で30分間凍結した。その上部に、血液凝固第XIII因子〔フィブ\*

\*ロガミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕5.2単位および吸収性粉末ゼラチン150mgを蒸留水1.75mlに混合した後充填し、再び-30℃で30分間凍結を行った後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、それぞれの活性は保たれていた。

#### 【0016】実施例4

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）166.7単位および吸収性粉末ゼラチン〔ゼルフォーム（商標名）：日本アップジョン製〕150mgを蒸留水1.75mlに混合した後5ml注射用シリンジに充填した。その上部に、血液凝固第XIII因子〔フィブログアミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕5.2単位および吸収性粉末ゼラチン150mgを蒸留水1.75mlに混合した後充填し、再び-80℃で5分間凍結した後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、それぞれの活性は保たれていた。

#### 【0017】比較例2

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）166.7単位および吸収性粉末ゼラチン〔ゼルフォーム（商標名）：日本アップジョン製〕150mgを蒸留水1.75mlに混合した後5ml注射用シリンジに充填した。その上部に、血液凝固第XIII因子〔フィブログアミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕5.2単位および吸収性粉末ゼラチン150mgを蒸留水1.75mlに混合した後充填し、-80℃で5分間凍結した後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、トロンビンの活性は保たれていたが、血液凝固第XIII因子の活性はほぼ半分に低下した。

#### 【0018】比較例3

日局トロンビン（持田製薬株式会社製）166.7単位、血液凝固第XIII因子〔フィブログアミン（商標名）：ベーリングベルケ社製〕5.2単位および吸収性粉末ゼラチン〔ゼルフォーム（商標名）：日本アップジョン製〕150mgを蒸留水3.5mlに混合した後5ml注射用シリンジに充填し、-80℃で5分間凍結を行った後凍結乾燥した。凍結乾燥終了後トロンビン及び血液凝固第XIII因子の活性試験を行ったところ、トロンビンの活性は保たれていたが、血液凝固第XIII因子の活性はほとんど半分に低下した。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明によれば、溶液状態での接触が好ましくない2種類以上の生理活性物質を、同一容器内に含有する凍結乾燥品が好適に製造でき、食品工業、医薬品、化粧品等の分野における寄与は大きいものがある。